

PATENTSCHRIFT



DD 296 075 A5

5(51) C 07 D 295/04

C 07 D 403/02

C 12 N 9/98

In der vom Anmelder eingereichten Fassung vernehmlich

(22) 07.00.86

(4) 21.11.91

100

ad. Dipl.-Chem., Mem., Jochen, Dr. rer. nat. Dipl.-Ing. (r.); bel. Dipl.-Chem.; Feustl, Jürgen, Dr. rer. nat., Dipl.-Ing. (r.); Berth. Alfred, Prof. Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Do. muth, Hans-Ulrich, Dr. rer. nat. Dipl.-Blockchem.; Rehfeld, Hans-Ulrich, Dipl.-Blockchem.; Steinmauer, Torsten, Dipl.-Blockchem., Dr.

(73) Martin-Luther-Universität Halle – Wittenberg, Universitätsplatz 10, D - 4010 Halle, OE
siehe (72)

[39] Verfahren zur Herstellung neuer Inhibitoren der Dipeptidyl Peptidase IV

(55) Inhibitoren: Dipeptidyl Peptidase IV; Antihistaminika; heterocyclische Antibiotika; Herabsetzung kompetitiver Hemmung; Thapsigargin; Medizinen; Immunbiotechnologie; pharmazeutische Industrie

Basis zentraler Amonoxidase, was zu einer raschen zur Herstellung neuer Inhibitoren der Glutamatyl Peptidase IV auf der Basis von Amonoxidase mit heterocyclischer Amidstruktur, die die katalytische Aktivität des Enzyms in Organen, Geweben und Zellen menschlicher, tierischer, pflanzlicher und mikrobieller Herkunft sowohl in vivo als auch in vitro hemmen und als potenzielle Therapeutika in Bereichen der durch die Dyspeptid Peptase IV reguliert peptischen Stoffwechselprozesse zur Anwendung kommen. Die Erfindung ist zur Anwendung in der Medizin, insbesondere in der Immunbiologie und Pathologie und für die pharmazeutische Industrie von Bedeutung.

ISSN 0433-6461

7 Seiton

Potentialspruch:

1. Verfahren zur Herstellung neuer Inhibitoren der Dipeptidyl Peptidase IV, gekennzeichnet dadurch, dass Aminosäureamide der allgemeinen Formel I

A-8

A = 0-Aminocarbonsäure der Struktur $H_2N-CH(R)-COOH$ in

heterocyclisch: Rast, basischweise Alanin, Valin, Leucin, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Prolin, Lysin, Arginin, Histidin, Glutaminsäure, Guanidin, Asparaginsäure, Asparagin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Norvalin, Norleucin, Ornithin, 2,4-Diaminobuttersäure, α -Aminobuttersäure, vorzugswels isoteleucin-jeweils in der L-Konfiguration, α -Aminoisobuttersäure, im Falle der Derivate in der L-Konfiguration, vorzugswels auch die entsprechenden N^o- oder C^o- oder O- bzw. 5-substituierten basischweise N^o-4-Nitrobenzoylcarbamoyl-L-Lysin, O-Benzyl-L-Serin, O-Benzyl-L-Tyrosin, L-Glutaminsäure- γ -benzylester, L-Asparaginsäure- β -benzylester sein. Insbesondere durch Halogen, Nitro-, Hydroxy-, niedrige lineare oder verzweigte Alkyl- bzw. Alkoxy-, Reste ringsubstituierte Derivate des L-Phenylalanins, L-Tyrosins, L-Tryptophans, vorzugswels 4-Nitro-L-Phenylalanin bzw. 4-aminocrotonaldehyden

der Struktur $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ mit $n = 2,3,4$ beispielsweise L-Asäure, 2-carboxäure, L-Prolin, L-Pipecolinäure, verwandte Verbindungen wie L-3,4-Dihydroprolin, L-Thioprolin sowie die entsprechenden durch Halogen-, Nitro-, Hydroxy-, Cyano-, niedere lineare oder verzweigte Alkyl-, bzw. Alkoxyreste substituierten Derivate, beispielsweise L-4-Hydroxyprolin, B = sozietliche heterocyclische Amine oder heterocyclische Aminolderivate: Pyrocin, Thiazolin, Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Pyrrolidin, Piperidin, Oxazolin, Oxazolidin, Imidazolin, Imidazolidin, Azetidin, Azetidin vorzugsweise Pyrrolidin, Thiazolidin, L-Prolin, L-Thioprolin, sowie die entsprechenden durch Halogen-, Nitro-, bzw. Alkylreste substituierten Derivate und ihre durch Umstellung mit B, worin A und B wie oben definiert sind, X für eine in der Peptidchemie Abhängigkeit von der Struktur der funktionellen Aminosäure eine gebrauchliche, z. B. Aminosäuregruppe, vorzugsweise der tert. Butyloxy-carbonyl-Rest (z. B. in Silantienestergruppen, bevorzugt vom tert. Butyl-Typ (tert. Butyloxy-carbonyl, tert. Butylester, N-Hydroxy-carbonyl) der tert. Butyl-, und Y Hydroxy-, Alkyl-, bevorzugt Penallorphenyl bzw. Knüpfung der Amidbindung, vorzugsweise über die Mischanhydridschicht, bzw. die Aktivierungsmethode erfolgt und anschließend die für X und Z zugehörigen Schutzgruppen mit den in der Peptidchemie üblichen Deblockierungsverfahren für die oben genannten Schutzgruppen vom tert. Butyl-Typ durch Alkolyse entfernen und falls erforderlich durch Umkristallisation bzw. durch Säulenchromatographie an Sephadex G 10 oder schwach saurem Ionenaustauscher gereinigt werden.

2. Verfahren zur Herstellung neuer Inhibitoren der Diacylglycerol-Polyphosphatase IV nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Aminosäurederivate

11e-Derivat

β -pyrrolidid,
 β -thiazolidid,
 β -prolinol,
 β -thioprolinol,
 N^4 -4-Nitrobenzyloxy-carbonyl-L-lys-pyrrolidid,
 N^4 -4-Nitrobenzyloxy-carbonyl-L-lys-thiazolidid,
 N^4 -4-Nitrobenzyloxy-carbonyl-L-lys-prolinol,
 N^4 -4-Nitrobenzyloxy-carbonyl-L-lys-thioprolinol.

- ### Anwendungsgebiet der Entladung

Charakteristika des Bohrerinnen Baues der Technik

Zielerhebung

Beilegung des Wunschs der Entladung

- 1

• Veranschaulichen werden, worin A und B wie Folgen definiert sind:

$$\text{HOOC-CH}_2\text{---NH---} \left[\text{---CH}_2\text{---NH---} \right]_n \text{---CH}_2\text{---NH}_2$$
[illegible][illegible][illegible]

X-4-B

X-212-B

mit Λ, Θ, X, Z in der obigen Definition

[illegible][illegible]

U.3 Gründung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erlärnt werden, ohne als einseitig zu gelten.

100

- 6 - 2:6 075

[illegible]

04-04-2002

๖๓๗
 ๖๓๗
 ๖๓๗

